

Hodentumore

Hubert Schefer^a, Alain Schöpfer^b, Walter Arnold^c, Susanna Mattmann^a, Peter Thum^d,
Patrick Michael Stucki^e



Keimzelltumoren:

Verzeichnis Abkürzungen

AFP	α -Foetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
β -HCG	β -Humanchorion- gonadotropin
ESMO	European Society of Medical Oncology
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH	Lactat-Dehydrogenase
RIO	Radikale Inguinale Orchiektomie
RPLND	Retroperitoneale Lymphadenektomie
UICC	Union International Contre le Cancer

Einleitung

Maligne Hodentumoren machen nur gerade 1% der Krebserkrankungen bei Männern aus. 95% der Hodenneoplasien sind Keimzelltumoren. Nur 5% gehen von den Stromazellen des Hodens aus. Der folgende Artikel befasst sich mit der Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von seminomatösen und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren des Hodens.

Die Chemotherapie der Keimzelltumoren zählt zu den grossen Erfolgen in der medizinischen Onkologie. Während vor der Einführung von Cisplatin in den späten siebziger Jahren Keimzelltumoren für 11% der Krebstodesfälle bei Männern zwischen dem 25. und 34. Lebensjahr verantwortlich waren und nur 64% der Betroffenen fünf Jahre überlebten, sind heute über 90% der Patienten nach fünf Jahren noch am Leben und mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt [1, 2].

Epidemiologie

In der Schweiz erkranken jedes Jahr etwa 300 Männer an Hodenkrebs. Das sind 9 Neuerkrankungen pro 100 000 Männer pro Jahr. Im Vergleich dazu: Pro Jahr erkranken etwa 80 von 100 000 Männern an Prostatakrebs. Dennoch ist der Hodenkrebs der häufigste solide Tumor bei Männern zwischen dem 25. bis 35. Altersjahr. Nach dem 50. Lebensjahr findet man fast nur noch Seminome [3].

Klinische Präsentation

Häufigstes *Leitsymptom* der Hodentumoren ist die schmerzlose Hodenschwellung. 30–40% der Patienten beklagen einen dumpfen, ziehenden Schmerz in der Leiste, im Dammbereich oder im Skrotalfach. Akute Hodenschmerzen sind bei Hodentumoren selten. Im Falle einer Epididymitis oder Epididymorchitis ist eine kurzfristige Verlaufskontrolle zwingend. Selten liegt eine Hydrozele, eine Varikozele, ein Hämatom oder eine Spermatozele vor. Bleibt der Befund unklar, ist eine Hodensonographie erforderlich.

Jeder zehnte Patient mit Keimzelltumor hat als erstes Krankheitszeichen *metastasenbedingte Beschwerden*. Auf folgende Symptome

ist zu achten: schmerzlose Schwellungen im Halsbereich (zervikale Lymphknotenmetastasen), Husten und Atemnot (mediastinaler oder Lungenbefall), lumbale Rückenschmerzen (retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit oder ohne Nierenstauung), Übelkeit und Erbrechen (grosse Lymphknotenmetastasen im Oberbauch), Knochenschmerzen (Skelettmetastasen), ZNS-Symptome (Hirnmetastasen) sowie Inappetenz und Gewichtsverlust (Leberbefall). Eine Gynäkomastie weist auf ein erhöhtes β -HCG hin [4].

Folgende *Risikofaktoren* begünstigen die Entstehung eines malignen Keimzelltumors: Kryptorchismus, Hodenkrebs in der persönlichen Anamnese oder Familienanamnese, intratubuläre Keimzellneoplasie in der Biopsie des Gegenhodens, HIV-Infektion, Down- oder Klinefelter-Syndrom. Ungefähr 10% der Hodentumoren sind mit einem Kryptorchismus assoziiert. Eine Orchidopexie im 2. Lebensjahr gewährleistet eine normale Hodenentwicklung und senkt das Risiko einer malignen Transformation. Nach der Pubertät soll ein kryptorcher Hoden prophylaktisch entfernt werden.

Diagnose und Abklärungen

Klinische Untersuchung: Beide Hoden sollen vergleichend zueinander bimanuell untersucht werden. Ein vergrößerter Hoden mit höckeriger Oberfläche und unterschiedlich derben Anteilen ist suspekt. Die Untersuchung schliesst eine Palpation sämtlicher peripher zugänglicher Lymphknotenstationen, der Brustdrüsen und des Abdomens mit ein.

Sonographie: Mit der Ultraschalluntersuchung können Hodenläsionen ab 1 bis 2 mm Durchmesser erfasst werden.

Laboruntersuchungen: Tumormarker s.u.

Radikale inguinale Orchiektomie (RIO): Der wichtigste diagnostische und erste therapeutische Schritt ist die radikale inguinale Orchiektomie, auch hohe Semikastratio genannt. Gleichzeitig wird eine transskrotale Biopsie des Gegenhodens zum Ausschluss eines In-situ-Karzinoms entnommen.

Radiologisches Staging: Mittels Computertomographie von Abdomen/Becken und Thorax wird nach regionären Lymphknoten- und Fernmetastasen gesucht. Persistieren die Tumormarker AFP oder β -HCG nach der Semikastratio bei unauffälligem CT-Befund im pathologi-

^a Onkologische Abteilung, Medizinische Klinik;

^b Medizinische Klinik;

^c Institut für Pathologie;

^d Institut für Radioonkologie;

^e Urologische Klinik;

Kantonsspital Luzern

Korrespondenz:

Dr. med. Hubert Schefer
Onkologische Abteilung
Kantonsspital
CH-6000 Luzern

hubert.schefer@ksl.ch

schen Bereich, weisen sie auf okkulte Metastasen hin. Eine Chemotherapie ist zwingend anzuschliessen. Vergrösserte Lymphknoten im Mediastinum gelten als Fernmetastasen. Lungenmetastasen sind die häufigsten viszerale Metastasen. Ein Befall von Leber, Skelett oder ZNS ist selten und prognostisch ungünstig.

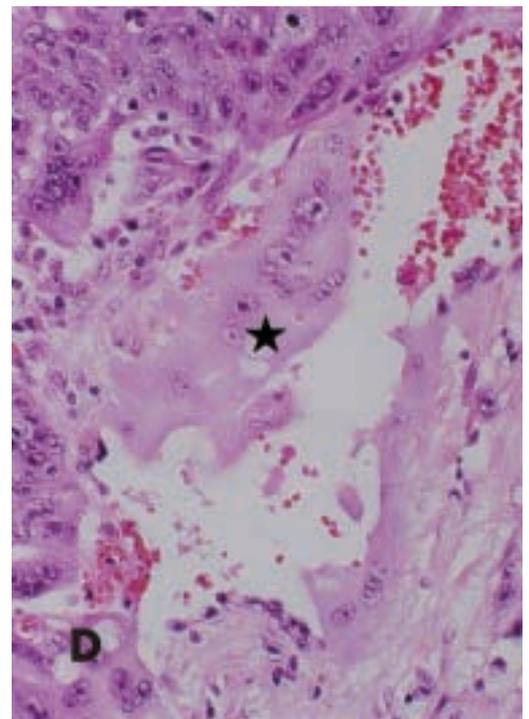
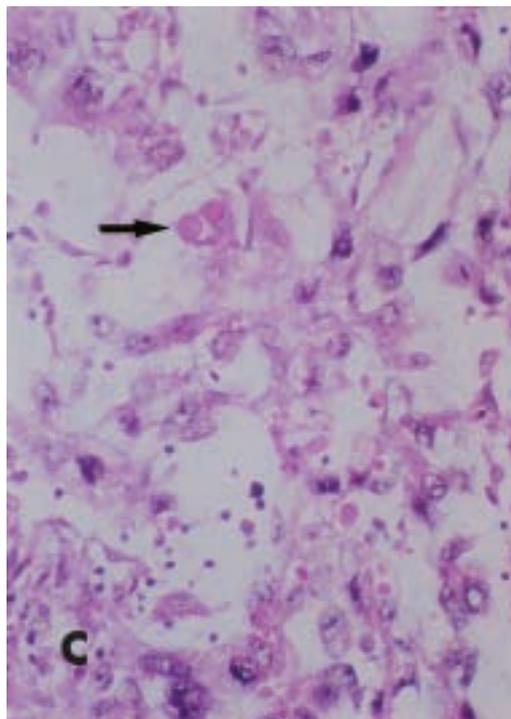
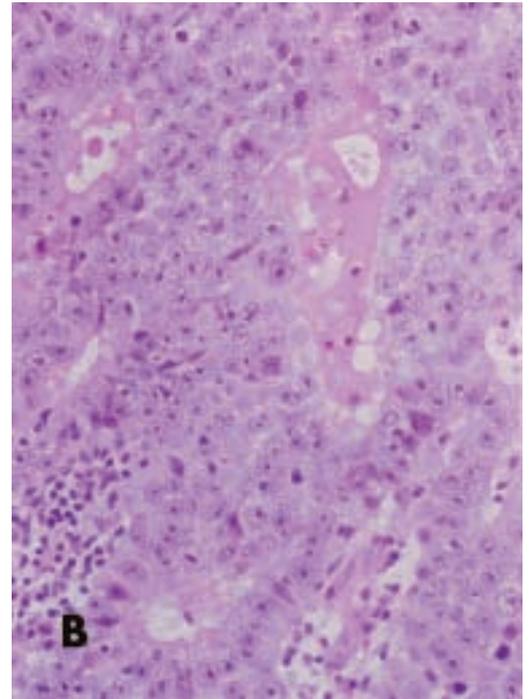
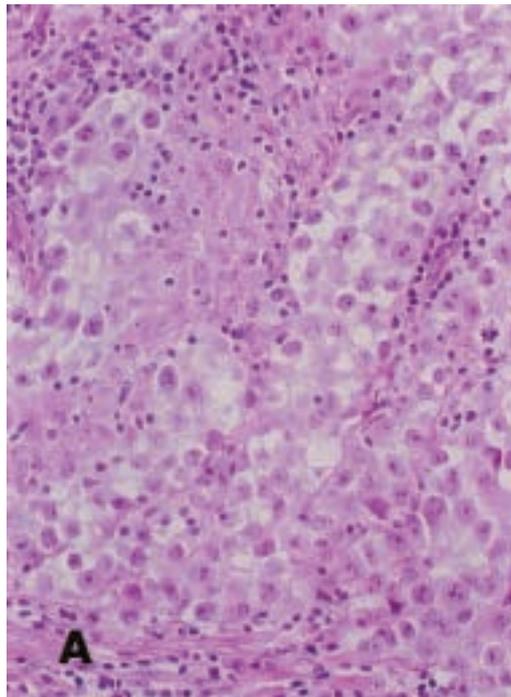
Histopathologische Einteilung

95% der Hodenneoplasien sind Keimzelltumoren. Seminome und nicht-seminomatöse Keimzelltumoren kommen etwa gleich häufig vor. Findet der Pathologe im gleichen Tumor Anteile von Embryonalkarzinom, Chorionkarzinom, Dottersacktumor, Teratom und/oder Seminom, so spricht er von einem «gemischten Keimzelltumor». Die übrigen Tumorarten machen nur gerade 5% der Hodenneoplasien aus. Die fol-

Abbildung 1.

Histologie der Keimzelltumoren (Hämalaun-Eosin).

- A) *Seminom*: Deutliche Zellmembran um helles Zytoplasma und gleichförmige Kerne.
- B) *Embryonales Karzinom*: Undifferenzierte anaplastische Zellen in unterschiedlicher epithelialer Anordnung mit pleomorphen Kernen und deutlichem Nukleolus.
- C) *Dottersacktumor*: Lockeres vakuoläres Netzwerk pleomorpher, teils spindliger Zellen mit vakuolisiertem Zytoplasma und häufig hyalinen globulären Einschlüssen (→).
- D) *Chorionkarzinom*: Zytotrophoblast aus uniformen hexagonalen Zellen und Synzytiotrophoblast, mehrkernige Zellen, die sich bevorzugt Kapillärwänden anlagern (★). *Teratom*: aufgebaut aus Geweben unterschiedlicher Keimblätter.



Fortsetzung Abbildung 1.

- E) *Reifes Teratom*: Ausschliesslich aus differenziertem Gewebe.
 F) *Unreifes Teratom*: Morphologisch unterschiedliches unreifes oder embryonales Gewebe.

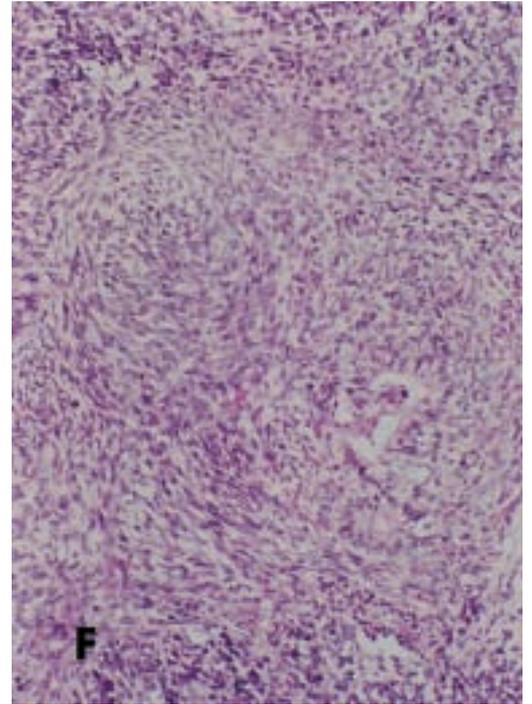
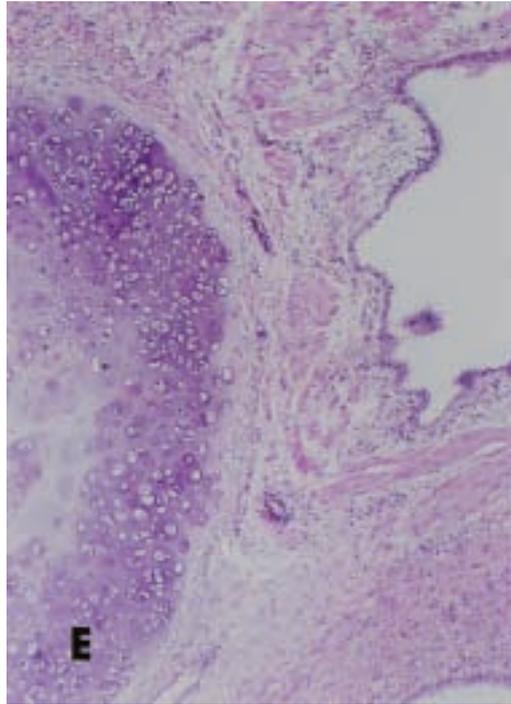


Tabelle 1. Histopathologische Einteilung der Keimzelltumoren nach WHO.

Tumoren aus einem histologischen Typ (reine Formen)

Seminom

Spermatozytisches Seminom

Embryonales Karzinom

Dottersacktumor

Trophoblasttumoren (Chorionkarzinom, placental site trophoblastic tumours)

Teratom (reif, unreif, mit maligner Transformation)

Polyembryom

Tumoren aus mehreren histologischen Typen (Hodenmischtumoren)

Diese Kategorie enthält Keimzelltumoren aus zwei oder mehr histologischen Typen. Mit Ausnahme des spermatozytischen Seminoms, welches praktisch immer in reiner Form vorkommt, können diese Tumortypen in jeder beliebigen Kombination auftreten.

gende Tabelle zeigt die vereinfachte histopathologische Einteilung der Keimzelltumoren nach WHO. Die häufigsten histologischen Typen zeigen Tabelle 1 und Abbildung 1a-f.

Tumormarker

Die Bestimmung von Tumormarkern ist bei keinem anderen soliden Tumor für Diagnose, Prognose, Therapieüberwachung und Nachsorge so bedeutsam wie bei Keimzelltumoren [6, 7]. Sie ersetzen aber trotz hoher Sensitivität und Spezifität nicht die histologische Diagnose. *Beta-Human-Choriongonadotropin (β-HCG)*: Deutlich erhöhte Werte werden vor allem beim

Embryonalkarzinom und/oder Chorionkarzinom gemessen. Beim Seminom weist ein erhöhtes β-HCG auf synzytiotrophoblastäre Zellen im Tumorgewebe hin. Massiv erhöhte β-HCG-Werte von mehr als 10 000 IU/l kommen fast ausschliesslich bei Patienten mit Keimzelltumoren vor, wobei tiefere Werte auch bei anderen Karzinomen (z.B. Bronchuskarzinom, Magenkarzinom) gemessen werden können.

Alfa-Foetoprotein (AFP): Pathologisch erhöhte AFP-Werte findet man bei chronischen Lebererkrankungen, bei gastrointestinalen Tumoren, hereditär, bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) und bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren. Werte von $\geq 10000 \mu\text{g/l}$ kommen praktisch nur bei HCC und Keimzelltumoren vor.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist bei 50% der Patienten mit Seminomen und Nicht-Seminomen bei der Erstdiagnose erhöht. Sie ist unspezifisch und wenig sensitiv; sie hat aber wie die beiden anderen Tumormarker prognostische Bedeutung.

Verwendung der Tumormarker in Diagnose, Prognose, Therapieüberwachung und Nachsorge: Diagnose: 80% der Patienten mit nicht-seminomatösem Keimzelltumor weisen erhöhte Serumspiegel von AFP und/oder β-HCG auf. Bei 20% der Seminom-Patienten wird eine leichte Erhöhung des β-HCG beobachtet. Ist bei einem Patienten mit Seminom der AFP-Titer erhöht, so weist dies immer auf nicht-seminomatöse Tumoranteile hin, auch wenn diese histologisch nicht nachweisbar sind.

Prognose: Die Titerhöhe von AFP, β-HCG und LDH ist ein unabhängiger prognostischer Faktor.

Therapieüberwachung: Die wiederholte Messung der beiden Tumormarker eignet sich, um die Wirksamkeit der Therapie zu überprüfen. Ein Absinken von β -HCG und AFP gemäss ihrer

Halbwertszeit von ≤ 36 Stunden bzw. ≤ 6 Tagen weist auf einen guten Therapieeffekt hin, sei es die radikale inguinale Orchiectomie bei einem auf den Hoden begrenzten Tumor oder die Chemotherapie bei einem metastasierenden Keimzelltumor. Ein ungenügender Abfall der Marker oder ein Markeranstieg unter Therapie kündigen eine Tumoreristenz oder -progredienz an.

Nachsorge: In der Nachsorge ist die regelmässige Bestimmung von β -HCG und AFP das zuverlässigste Mittel, um ein Tumorrezidiv frühzeitig zu erfassen. Das gilt auch für Patienten, bei welchen diese Marker bei der Erstdiagnose nicht erhöht waren.

Tabelle 2. Klinische TNM-Klassifikation (UICC 2002).

T-Primärtumor	
Die Ausdehnung des Primärtumors wird nach radikaler Orchiectomie bestimmt (siehe pT).	
N-Regionäre Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in solitärem oder multiplem Lymphknoten, jeweils nicht mehr als 2 cm in grösster Ausdehnung
N2	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in multiplen Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in grösster Ausdehnung
N3	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in grösster Ausdehnung
M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a Nicht regionäre Lymphknoten oder Lungenmetastasen
	M1b Andere Fernmetastasen

Tabelle 3. Pathologische T(NM)-Klassifikation (UICC 2002).

pT-Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden (wenn keine radikale Orchiectomie durchgeführt wurde, wird der Fall als TX klassifiziert)
pT0	kein Anhalt für Primärtumor (z.B. histologische Narbe im Hoden)
pTis	intratubulärer Keimzelltumor (Carcinoma in situ)
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, ohne Blut-/Lymphgefässinvasion (der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber die Tunica vaginalis)
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden- und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefässinvasion, oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit oder ohne Blut-/Lymphgefässinvasion)
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit oder ohne Blut-/Lymphgefässinvasion)

Tabelle 4. Klassifikation der Serumtumormarker (UICC 2002).

SX	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen		
S0	Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen		
S1-S3	Wenigstens einer der Serumtumormarker erhöht		
	LDH	HCG (IU/L)	AFP (μg/L)
S1	$<1,5 \times N$ und	<5000 und	<1000
S2	$1,5-10 \times N$ oder	$5000-50000$ oder	$1000-10000$
S3	$>10 \times N$ oder	>50000 oder	>10000
N = obere Grenze des Normalwertes für LDH			

Stadieneinteilung und prognostische Gruppen

Die Stadieneinteilung bei Hodentumoren folgt wie bei allen soliden Tumoren dem Tumor Nodus/Metastasis(TNM)-System, welches die Tumorgrosse und -ausdehnung, den Befall regionärer Lymphknoten sowie die Fernmetastasierung berücksichtigt [8]. Auch die Höhe der Tumormarker AFP, β -HCG und LDH im Serum werden mit dem Kürzel «S» in die Einteilung eingebracht und prognostisch gewichtet. Das TNM-System, und auch das Staging-System der AJCC (American Joint Committee on Cancer), welches die Krankheitsstadien mit den römischen Ziffern I bis III bezeichnet, haben therapeutische und prognostische Bedeutung. Für eine ungünstige Prognose sprechen folgende Faktoren: Nachweis von Metastasen in Leber, Skelett und/oder ZNS, stark erhöhte Tumormarker, ein primär mediastinaler, nicht-seminomatöser Keimzelltumor sowie multiple, grosse Lungenmetastasen (Tab. 2 bis 5).

Die «International Germ Cell Cancer Collaborative Group» hat 1997 mittels einer retrospektiven Untersuchung von 5202 Patienten mit metastasierendem Nicht-Seminom und 660 Patienten mit metastasierendem Seminom ein weltweit anerkanntes Prognose-Score-System erarbeitet. Dieses System erlaubt es, Patienten in Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose einzuordnen (Tab. 6) [9].

Therapie der Keimzelltumoren

Der erste therapeutische Schritt ist die Entfernung des Primärtumors mittels radikaler inguinaler Orchiectomie. Das weitere Vorgehen richtet sich nach dem histologischen Typ und dem Resultat der Staging-Untersuchungen. Im folgenden soll die Therapie von Seminomen und Nicht-Seminomen getrennt und unter Beachtung der Tumorstadien erläutert werden.

Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren

Stadium I

Patienten mit nicht-seminomatösem Keimzelltumor im Stadium I haben eine Heilungschance von mehr als 95%. Wichtigste *Risikofaktoren*

Tabelle 5. Vereinfachte Stadieneinteilung gemäss AJCC.

Stadium	T	N	M	S
I	pT1–4	N0	M0	jedes S
IIA/B	jedes pT	N1, N2	M0	S0, S1
IIC	jedes pT	N3	M0	S0, S1
III	jedes pT	jedes N	M1	jedes S

für ein Tumorrezidiv sind der histologische Nachweis einer Blut- oder Lymphgefässinvasion durch Tumorzellen und Anteile von Embryonalkarzinom im Primärtumor.

Nach der Semikastratio stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung:

- strikte Nachkontrollen («surveillance»); Chemotherapie nur bei Rezidiv [10];
- retroperitoneale Lymphadenektomie (RPLND) [11];
- adjuvante Chemotherapie gemäss BEP-Schema über 2 Zyklen [12].

Entscheidet man sich für engmaschige Nachkontrollen («surveillance»), so liegt die Rezidivgefahr bei Nachweis der erwähnten Risikofaktoren zwischen 20 bis 50%. In den drei folgenden Jahren sind deshalb engmaschige klinische

Tabelle 6. Klassifikation metastasierender Keimzelltumoren nach IGCCCG.

gute Prognose

Nicht-Seminom

Primärtumor im Hoden/retroperitoneal und keine viszerale Metastasen (ausser Lunge) und «gute» Serummarker:
AFP <1000 µg/L und
β-HCG <5000 IU/L und
LDH <1,5mal über oberem Normwert
56% der Nicht-Seminome
5-Jahres-tumorfreies Überleben 89%
5-Jahres-Überleben 92%

Seminom

Jeder Primärtumor und keine viszerale Metastasen (ausser Lunge) und normales AFP, jedes β-HCG, jede LDH
90% der Seminome
5-Jahres-tumorfreies Überleben 82%
5-Jahres-Überleben 86%

intermediäre Prognose

Nicht-Seminom

Lokalisation des Primärtumors im Hoden/retroperitoneal und keine viszerale Metastasen (ausser Lunge) und «intermediäre» Serummarker, wobei einer oder mehrere von:
AFP ≥1000 und ≤10 000 µg/L oder
β-HCG ≥5000 IU/L und ≤50 000 IU/L oder
LDH ≥1,5 und ≤10× oberer Normwert
28% der Nicht-Seminome
5-Jahres-tumorfreies Überleben 75%
5-Jahres-Überleben 80%

Seminom

Jeder Primärtumor und viszerale Metastasen (ausser Lunge) und normales AFP, jedes β-HCG, jede LDH
10% der Seminome
5-Jahres-tumorfreies Überleben 67%
5-Jahres-Überleben 72%

schlechte Prognose

Nicht-Seminom

Lokalisation des Primärtumors im Mediastinum oder viszerale Metastasen (ausser Lunge) oder «schlechte» Serummarker, wobei einer oder mehrere von:
AFP >10 000 µg/L oder
β-HCG >50 000 IU/L oder
LDH >10× über oberem Normwert
16% der Nicht-Seminome
5-Jahres-tumorfreies Überleben 41%
5-Jahres-Überleben 48%

Seminom

Keine Patienten

Als viszerale Metastasen gelten: Leber, Knochen, ZNS, Haut, Nebennieren etc.

Kontrollen und Markerbestimmungen, ergänzt durch radiologische Untersuchungen inkl. Thoraxbild und CT Abdomen erforderlich. Die Surveillance-Strategie eignet sich nur für zuverlässige Patienten. Wird das Rezidiv rechtzeitig erfasst und der Patient adäquat zytostatisch behandelt, so wird die erwähnte hohe Heilungschance nicht gefährdet.

Bei Nachweis einer Gefässinvasion wird in den USA die RPLND befürwortet, in Europa wird jedoch eine *adjuvante Chemotherapie* mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP-Schema) über zwei Zyklen bevorzugt. Mit diesen Methoden werden zwei Drittel der Patienten unnötigerweise aggressiv behandelt, da die Prognose auch ohne Nachbehandlung wie erwähnt sehr gut ist.

Die RPLND ist ein erheblicher chirurgischer Eingriff mit entsprechenden Risiken. Bei Patienten im Stadium I kann allerdings eine nervenschonende Technik mit entsprechend kleinerem Infertilitätsrisiko (<5%) angewandt werden kann. Bei 5 bis 20% der Patienten tritt trotz RPLND ein Tumorrezidiv auf, meist in der Lunge. Erfolgt in diesem Fall rechtzeitig eine Chemotherapie, bleibt die Heilungschance intakt.

Mit einer adjuvanten Chemotherapie kann die Rezidivgefahr auf weniger als 5% gesenkt werden.

Stadium II

Auch Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren im Stadium II, d.h. mit Nach-

weis retroperitonealer Lymphknotenmetastasen, haben eine hohe kurative Chance von über 95%. Nach der Entfernung des Primärtumors stehen drei Therapiemöglichkeiten offen:

- Chemotherapie gemäss BEP-Schema über 3 Zyklen gefolgt von einer Entfernung residueller retroperitonealer Tumormassen, evtl. ergänzt durch eine RPLND [13];
- RPLND gefolgt von adjuvanter Chemotherapie gemäss BEP-Schema über 2 Zyklen;
- RPLND mit engmaschiger Nachkontrolle und Einsatz einer Chemotherapie bei Rezidiv-Nachweis.

Die *primäre Chemotherapie* mit nachfolgender Operation ist bei Patienten mit grossen retroperitonealen Tumormassen das Vorgehen der Wahl. Sind nach der Chemotherapie die Tumormarker gemäss ihrer Halbwertszeit gesunken und noch residuelle Tumorherde im Retroperitoneum vorhanden, so müssen diese in der Regel entfernt werden. In der gleichen Operation erfolgt eine bilaterale RPLND. Zeigt die histologische Untersuchung noch vitales Tumorgewebe, so muss postoperativ die Chemotherapie weitergeführt werden.

Bei geringer retroperitonealer Tumormasse kann *primär eine RPLND* durchgeführt werden. Je nach Anzahl der befallenen Lymphknoten wird diese durch eine adjuvante Chemotherapie ergänzt.

Stadium III

50 bis 90% der Patienten, bei welchen bereits bei der Erstdiagnose Fernmetastasen in Lunge, Leber, Skelett oder ZNS vorhanden sind, können mit einer Chemotherapie geheilt werden! Die Therapie der Wahl ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie, in der Regel 3 bis 4 Zyklen BEP [14].

Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen Computertomographien des Abdomens eines 22jährigen Patienten mit retroperitoneal metastasierendem nicht-seminomatösem Keimzelltumor des linken Hodens. Histologisch fanden sich im Primärtumor Anteile eines embryonalen Karzinoms und eines reifen Teratoms.

Abbildung 2.

CT Abdomen vom 4.9.02:
Lymphknotenmetastasen retroperitoneal auf Höhe des Nierengefäss-Stiels links von ca. 10 cm Grösse.



Abbildung 3.

CT Abdomen vom 16.1.03:
Abnahme der Metastasengrösse nach Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid-Phosphat und Cisplatin vom 7.9.02–4.12.02 (partielle Remission). Am 17.1.03 wurde eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt.



Seminome

Seminome sind bei der Erstdiagnose häufiger lokal begrenzt, gelten als sehr radiosensibel und haben bei adäquater Ersttherapie eine ausgezeichnete Prognose [15]. Rezidive treten in über einem Drittel der Fälle mehr als drei Jahre nach Ende der Ersttherapie auf, was für die Dauer der Nachsorge bedeutsam ist. Da Seminome bereits bei der Erstdiagnose Marker-negativ sind, eignen sich AFP, β -HCG und LDH nur bedingt zur Erfassung eines Rezidivs.

Abbildung 4.

CT Abdomen vom 5.3.03:
Situs 6 Wochen nach retroperitonealer Lymphadenektomie.
Keine Metastase mehr sichtbar, multiple Metallclips im Operationsgebiet.



Stadium I

Bei Patienten im Stadium I, d.h. ohne Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, stehen nach Entfernung des Primärtumors drei vergleichbare Therapiestrategien zur Verfügung, die alle hervorragende 5-Jahres-Überlebensraten von fast 100% zeigen [16]:

- adjuvante Strahlentherapie der retroperitonealen Lymphabflussbahn;
- konsequente Nachsorge («surveillance»);
- adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin (nur im Rahmen von Studien).

Die *adjuvante Radiotherapie* gilt weltweit als Standard. Bestrahlt werden mit einer Gesamtdosis von 26 Gy die paraaortalen und paracavalen Lymphabflusswege zwischen BWK 11 und LWK 4. Die Rezidivrate beträgt 3 bis 4%. Die Rezidive treten in der Regel ausserhalb des Strahlenfeldes auf. Eine Chemotherapie ist in dieser Situation erfolgversprechend. Eine valable Alternative zur adjuvanten Radiotherapie sind *engmaschige Nachkontrollen* («surveillance»), welche *regelmässige* Computertomographien des Abdomens und Beckens einschliessen. Rezidive (20%) können mit adäquater Behandlung zu annähernd 100% geheilt werden.

Die *adjuvante Chemotherapie* soll nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

Stadium II

Bei Seminomen im Stadium II, d.h. mit pelvinem oder retroperitonealem Lymphknotenbefall, stehen nach der Semikastratio zwei Therapieoptionen zur Diskussion:

- Radiotherapie der Lymphknotenstationen ipsilateral iliakal und retroperitoneal [15];
- Cisplatin-haltige Chemotherapie über 2 bis 3 Zyklen [17].

Tabelle 7. Stadienadaptierte Therapie der Keimzelltumoren nach radikaler inguinaler Orchiektomie.

AJCC-Stadium	Seminome	Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren
I	<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Radiotherapie paraaortal • «surveillance» • adjuvante Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Chemotherapie • «surveillance» • RPLND
II	<ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie pelvin und paraaortal • Chemotherapie (Stadium IIA/B) • Chemotherapie (Stadium IIC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie, RPLND bei Residualbefund • RPLND und adjuvante Chemotherapie • RPLND, Chemotherapie nur bei Rezidiv
III	Chemotherapie	Chemotherapie
Anmerkungen	Resektion oder Beobachtung von Residualbefunden retroperitoneal ≥ 3 cm empfohlen	Resektion von Residualbefunden retroperitoneal ≥ 3 cm im Stadium II und III empfohlen

Tabelle 8. BEP-Schema (in der Schweiz häufig angewendet).

Wirkstoff	Markenname	Dosis	Applikation
Bleomycin	Bleomycin	30 IU	Tag 1–3 kontinuierlich i.v.
Etoposid	Etopophos	120–165 mg/m ²	Tag 1–3 als Kurzinfusion
Cisplatin	Platinol	40 mg/m ²	Tag 1–3 als Kurzinfusion
Zyklusintervall	21 Tage		
Haupttoxizität	Hochtonschwerhörigkeit, Tinnitus, Myelosuppression, Mukositis, Niereninsuffizienz, Infertilität, Sekundär malignome (v.a. Leukämien), Lungenfibrose, Alopezie, Raynaud-Syndrom		

Der Therapieentscheid hängt von der Grösse der Lymphknotenmetastasen ab. Es wird unterschieden zwischen Patienten mit einer Metastasengrösse unter 5 cm («non-bulky-disease», Stadium IIA/B) und Patienten mit grosser Tumormasse («bulky disease», Stadium IIC). Patienten mit «non-bulky-disease» werden in der Regel bestrahlt. Die *Radiotherapie* mit 30 bis 36 Gy umfasst die paraaortalen und ipsilateralen Beckenlymphknoten. Rezidive treten etwa bei 10% der Patienten in den Stadien IIA/B auf, allerdings bei fast 50% der Patienten im Stadium IIC, weshalb in diesem Stadium primär eine Cisplatin-basierte *Chemotherapie* über 2 bis 3 Zyklen durchgeführt wird.

Bei der Mehrzahl der Patienten findet man nach Chemotherapie retroperitoneale Weichteilresiduen. Falls diese grösser als 3 cm sind, sollten sie operativ entfernt oder engmaschig bildgebend überwacht werden [18, 19]. Zur Zeit wird in Studien geprüft, ob die Positronen-emissionstomographie (PET) geeignet ist, residuelle vitale Tumoranteile von Narbengewebe zu unterscheiden. Zwischen 80 und 95% der Patienten im Stadium II können durch die postoperative Radio- oder Chemotherapie geheilt werden.

Stadium III

Seminome mit Fernmetastasen werden primär mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie über 3 bis 4 Zyklen behandelt [20]. Die Resektion steht lediglich bei grossen Residualbefunden (>3 cm), bei einem Rezidiv und/oder bei Chemoresistenz zur Diskussion.

Tabelle 7 zeigt die stadienadaptierte Therapie der Keimzelltumoren nach radikaler inguinaler Orchiektomie.

Als *Chemotherapie-Standard* bei malignen Keimzelltumoren gilt seit Jahren eine Polychemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin, das sog. BEP-Schema. Dieses Schema kommt weltweit in verschiedenen Modifikationen zur Anwendung, wobei Unterschiede in Dosierung und Verabreichung der einzelnen Zytostatika bestehen.

In Tabelle 8 ist ein in der Schweiz gängiges BEP-Schema aufgeführt [21].

Spättoxizität

Da Patienten mit Hodenkrebs eine sehr günstige Langzeitprognose besitzen, ist die Spättoxizität der Chemotherapie besonders zu beachten. Die wichtigsten langfristigen Nebenwirkungen sind gonadale Dysfunktion mit Infertilität, Ototoxizität (Hochtonschwerhörigkeit, Tinnitus), Störungen der Lungen- und Nierenfunktion mit Abfall der Kreatinin-Clearance um ca. 15% sowie Sekundärtumoren nach Chemo- oder Radiotherapie [22–24].

Rund die Hälfte der Patienten mit Hodenkrebs weisen schon vor Beginn der Chemotherapie quantitative und qualitative Störungen der Spermatogenese auf, von welcher sie sich nur teilweise wieder erholen. Nach retroperitonealer Strahlentherapie kann durch Streustrahlung trotz Abschirmung des kontralateralen Hodens die Spermatogenese meist nur passager beeinträchtigt werden. Wichtig ist, die Patienten vor Beginn der Therapie auf die Möglichkeit einer Kryopräservierung hinzuweisen. Die Kosten für die Spermienbeurteilung, -sammlung und -lagerung werden von den Krankenkassen nicht übernommen!

Sekundärtumoren nach Chemo-/Radiotherapie: Bereits ein bis zwei Jahre nach Chemotherapie kann eine Leukämie, i.d.R. eine akute myeloische Leukämie auftreten. Die kumulative Leukämie-Inzidenz nach 5 Jahren beträgt allerdings weniger als 0,5% [25].

Solide Tumoren treten meist erst mit einer Latenz von mehr als 10 Jahren nach Abschluss der Bestrahlung auf, hier handelt es sich um Karzinome von Magen, Harnblase, Kolon, Rektum und Pankreas.

Rezidivtherapie

Tritt nach einer Chemotherapie ein Rezidiv auf, wird sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen häufig eine Dreierkombination mit Ifosfamid (anstelle von Bleomycin), Etoposid und Cisplatin (VIP-Schema) im Sinne einer Salvage-Chemotherapie angewendet.

Bei etwa der Hälfte der Seminom-Patienten gelingt es, damit wiederum eine Tumorfreiheit zu erreichen [26, 27]. Bessere Resultate erhofft man sich von dosisintensivierten Chemotherapien, wobei die erhöhte Myelotoxizität durch Rücktransfusion autologer, d.h. patienteneigener, Stammzellen aufgefangen wird.

Bei Patienten mit nicht-seminomatösem Keimzelltumor, welche nach Chemotherapie ein Rezidiv erleiden, ist die Prognose ungünstiger. Die Chance, mit einer zweiten Polychemotherapie in Standard-Dosierung noch einmal eine Heilung zu erreichen, beträgt lediglich 25% [28]. Eine dosisintensivierte Chemotherapie mit Rücktransfusion autologer Stammzellen scheint die Prognose um etwa 10 bis 20% zu verbessern, sofern das Rezidiv noch chemosensitiv ist [29].

Bei einzelnen Patienten mit Chemotherapie-resistentem Rezidiv, welches lokal begrenzt und mehr als 2 Jahre nach kompletter Remission aufgetreten ist, kann mit einer Operation langfristig eine Tumorfreiheit erzielt werden.

Nachsorge

Für die Nachsorge von Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens existieren keine einheitlichen, verbindlichen Empfehlungen. Folgende Grundsätze sind zu beachten:

- Ziel der Tumornachsorge ist es, ein Tumorrezidiv möglichst frühzeitig zu erfassen, da

im Gegensatz zu den meisten anderen soliden Neoplasien wiederum eine Heilungschance besteht.

- Die Tumornachsorge ist konsequent über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren durchzuführen. Sie umfasst klinische Untersuchungen, die Bestimmung der Tumormarker und radiologische Kontrollen in regelmässigen Abständen.
- Die Nachsorge erfolgt risikoadaptiert. So muss sie z.B. bei Patienten im Stadium I, bei welchen nach der hohen Semikastratio keine weitere therapeutische Intervention erfolgte, in kürzeren Intervallen durchgeführt werden als bei Patienten mit Nachbehandlung.
- Die Tumornachsorge soll vom onkologisch spezialisierten Zentrum, welches mit der Therapie betraut war, koordiniert werden und kann in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt durchgeführt werden.

Quintessenz

- Aufgrund der komplexen Diagnostik und Therapie sollten Patienten mit Keimzelltumoren an ein Tumorzentrum überwiesen werden.
- Für die Diagnose ist die histologische Sicherung mittels radikaler inguinaler Orchiektomie unerlässlich. Das Staging erfolgt mittels Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie Bestimmung der Tumormarker AFP, β -HCG und LDH.
- Die Bestimmung der Tumormarker ist bei keinem anderen soliden Tumor für Diagnose, Prognose, Therapieüberwachung und Nachsorge so bedeutsam wie bei Keimzelltumoren.
- Der erste therapeutische Schritt bei gonadalen Keimzelltumoren ist die radikale inguinale Orchiektomie. Das weitere Vorgehen richtet sich nach der Histologie und dem Tumorstadium.
- Bei fachgerechter Therapie ist die Heilungsrate im lokal begrenzten und im metastasierenden Stadium sehr hoch.
- Die Nachkontrollen sind konsequent und regelmässig durchzuführen. Die Tumornachsorge soll in Zusammenarbeit mit dem onkologisch spezialisierten Zentrum erfolgen.

Als Beispiel für Nachsorgeempfehlungen verweisen wir auf die sog. «Minimal Clinical Recommendations» der European Society of Medical Oncology (ESMO), welche im Jahr 2002 publiziert wurden. Sie sind dem einzelnen Patienten und seinem individuellen Risiko anzupassen [30].

Wir danken Frau Dr. med. M. Buchmann, FMH Allgemeine Medizin, Luzern, herzlich für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Anregungen aus Sicht der Hausärztin.

Literatur

- 1 Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990;8:1777–81.
- 2 Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:242–53.
- 3 www.siak.ch – Inzidenzliste der Vereinigung Schweizer Krebsregister (VSKR)
- 4 Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1985;56:2534–8.
- 5 Mostofi FK, Sesterhenn IA. Histological typing of testis tumours. WHO International histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1998.
- 6 Bower M, Rustin GJ. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 2d ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2000. p. 931.
- 7 Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534–41.
- 8 UICC (1997) TNM Classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind C (eds). 5th ed. New York: John Wiley and Sons; 1997.
- 9 International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) International germ cell consensus classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 15:594–603.
- 10 Foster R, Roth B. Clinical Stage I Nonseminoma: Surgery Versus Surveillance. *Semin Oncol* 1998;25: 145–53.
- 11 Sheinfeld J, Herr H. Role of Surgery in Management of Germ Cell Tumor. *Semin Oncol* 1998;25:203–9.
- 12 Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Höltl W. Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Cancer: Long-Term Results of a Prospective Trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441–8.
- 13 Horwich A, Cullen M, Stenning S. Primary Chemotherapy after Orchiectomy für Stage I and II Nonseminoma. *Semin Oncol* 1998;25: 154–9.
- 14 McCaffrey J, Bajorin D. Therapy for Good Risk Germ Cell Tumors. *Semin Oncol* 1998;25:186–93.
- 15 Gospodarowicz M, Sturgeon J, Jewett M. Early Stage and Advanced Seminoma: Role of Radiation Therapy, Surgery and Chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160–73.
- 16 Souchon R, Krege S, Schmolli H-J, Albers P, Beyer J, Bokemeyer C, et al. Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Strahlenther Onkol* 2000;176:388–405.
- 17 Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the

- Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987;5:1212-20.
- 18 Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, Williams SD, Loehrer PJ. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989;7:1497-503.
- 19 Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157:860-2.
- 20 Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, Bosl GJ. Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 1991;67:28-32.
- 21 Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435-40.
- 22 Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1429-39.
- 23 Bokemeyer C, Schmoll JH. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol* 1995;13:283-92.
- 24 Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, Sterk PJ, De Laat JA, Hermans J. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:574-9.
- 25 Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1165-71.
- 26 Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4.
- 27 Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988;109:540-6.
- 28 De Giorgi U, Papiani G, Severini G, Fiorentini G, Marangolo M, Rosti G. High-dose Chemotherapy in Adult Patients with Germ Cell Tumors. *Cancer Control* 2003;10:48-56.
- 29 Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996;14:1098-105.
- 30 www.esmo.org